

Про бластомогенну дію радіоактивного стронцію

О. А. Хомутовський

Попадання радіоактивних речовин всередину організму часто стає причиною розвитку новоутворень.

У 1925 р. Гофман [1] вперше зробив повідомлення про розвиток остеосарком у рисувальниць циферблатів під впливом систематичного попадання в їх організм малих кількостей радію і мезоторію.

За останнє десятиріччя в літературі з'явилось чимало праць, в яких висвітлене питання експериментального викликання новоутворень у тварин під впливом радію [2], радіоактивного фосфору [3], стронцію [4, 5], кальцію [6] тощо.

Досить ґрунтовно вивчені початкові зміни в кістковій тканині, на фоні яких розвивається новоутворення [3, 5, 7]. Описана гістологічна будова новоутворень, викликаних систематичним введенням різних доз Sr^{89} і Ca^{45} [6]. Проте і досі ще мало вивчені біологічні особливості новоутворень, які розвинулись під впливом іонізуючої радіації.

Так, в доступній нам літературі ми знайшли тільки одну працю, автори якої [8] описують результати дослідів з успішним перещепленням остеогенної саркоми, викликаній введенням щурам радію. Ми не знайшли в літературі праць, в яких був би висвітлений характер новоутворень, викликаних штучними радіоактивними речовинами. Це й навело нас на думку зайнятися вивченням біологічних особливостей новоутворень, що розвинулись після введення тваринам радіоактивного стронцію (Sr^{89}).

Досліди були поставлені на білих щурах, яким внутріочеревинно вводили хлористу сіль стронцію ($\text{Sr}^{89}\text{Cl}_2$) на фізіологічному розчині в дозі 0,5 мікрокурі (мкК) на 1 г ваги тварини. В досліді було використано 47 білих щурів вагою по 150—180 г. 40 щурам був введений радіоактивний стронцій у зазначеній дозі, 7 щурам вводили сіль нерадіоактивного стронцію. У 20 тварин був проведений комплекс заходів (прискорення виведення, спеціальна дієта), спрямованих до запобігання променевим ураженням.

Через 150—180 діб у двох піддослідних та одного контрольного щура ми спостерігали розвиток кісткових пухлин. У всіх трьох тварин були виявлені метастази в легенях.

Одна пухлина виходила з плечової кістки. При пальпації вона визначалась у вигляді щільного бугристого утворення розміром $4 \times 4 \times 3$ см. На розрізі в центрі пухлини переважала структура кісткової тканини. В напрямі до периферії кістковий рисунок втрачався. В легенях цього щура були виявлені метастази розміром 2—3 мм у діаметрі.

У другого щура пухлина була дещо менших розмірів ($1,5 \times 2 \times 1$ см); вона локалізувалась в дистальному метаепіфізі лівого стегна. На відміну від описаної вище пухлини тут переважали клітинні елементи. Щільні кісткові метастази були виявлені в легенях на вісцеральній плеврі.

У третього щура пухлина розвинулась на правому стегні. Її розміри — $3 \times 4 \times 3$ см. Консистенція еластична. Пухлина інфільтрувала м'які тканини. В легенях були знайдені одиничні метастази.

У щурів, яким вводили нерадіоактивний стронцій, новоутворення не розвинулись.

Проведені рентгенологічне (рис. 1а) і гістологічне (рис. 1б) дослідження¹ щурів, у яких розвинулись новоутворення, показали, що пухлини являли собою остеогенні саркоми. При гістологічному дослідженні було встановлено, що тканина пухлини складається з великої кількості клітинних елементів з вираженим поліморфізмом, великою кількістю фігур поділу, вогнищами утворення остеїдної речовини, зрідка просоченої вапном.



Рис. 1.

а — рентгенограма щура, у якого розвинулась остеогенна саркома на правому стегні після введення 0,5 мікрокурі на 1 г ваги тварини Sr^{90} ; б — пухлина стегна, що первинно розвинулась у того самого щура. Серед пухлинних клітин є гомогенні ділянки — утворення остеїдної речовини. Пухлинні клітини з вираженим поліморфізмом. Ок. 10, об. 20.

В дальшому дослідження було присвячене вивченню можливості перещеплювання згаданих пухлин з метою з'ясування їх біологічних особливостей. Всього в дослід було взято 80 білих щурів вагою по 100 г. За одну — три доби перед щепленням тварин опромінювали рентгеновським промінням в дозі 150 р, щоб ослабити їх резистентність до пухлинного росту. Частину щурів не опромінювали.

Наважку пухлинних клітин на фізіологічному розчині вводили в кількості 0,2 мл як внутрікістково, так і внутрім'язово. Перше перещеплення було зроблене 40 щурам: 20 тваринам внутрікістково і 20 — внутрім'язово. У щурів як опромінених, так і не опромінених, яким провадили внутрім'язове перещеплення, пухлини не розвинулись. У двох щурів з 20, яким пухлинна наважка була введена внутрікістково, на місці перещеплення (ліва великогомілкова кістка) розвинулись пухлини, що клінічно визначались на 28-у добу після перещеплення. Оскільки пухлини розвинулись тільки у попередньо опромінених тварин при внутрікістковому перещепленні, в дальших дослідах щурів спочатку опромінювали, а наважку пухлинних клітин вводили внутрікістково.

¹ Гістологічне дослідження проведене в лабораторії морфології нервової системи Інституту фізіології АН УРСР під керівництвом Г. В. Мельниченко.

На рентгенограмах відзначалось розсмоктяння метаепіфізарної ділянки великогомілкової кістки. Кістковий рисунок заміщений безструктурною ясною тінню. Надкисниця на невеликому протязі відшарована і трохи піднята під гострим кутом. Тінь пухлини за щільністю не однорідна. Контури її не чіткі (рис. 2а).

Гістологічне дослідження виявило таку картину. Клітинні елементи пухлини зосереджені навколо тонкостінних судин. Клітини з вираженим поліморфізмом ядер. Є багато фігур поділу. Нерідко трапляються поля утворення остеогенної тканини. Багато некрозів. Пухлина інфільтрує м'язи.

Діагноз: остеїдна саркома (рис. 2б).

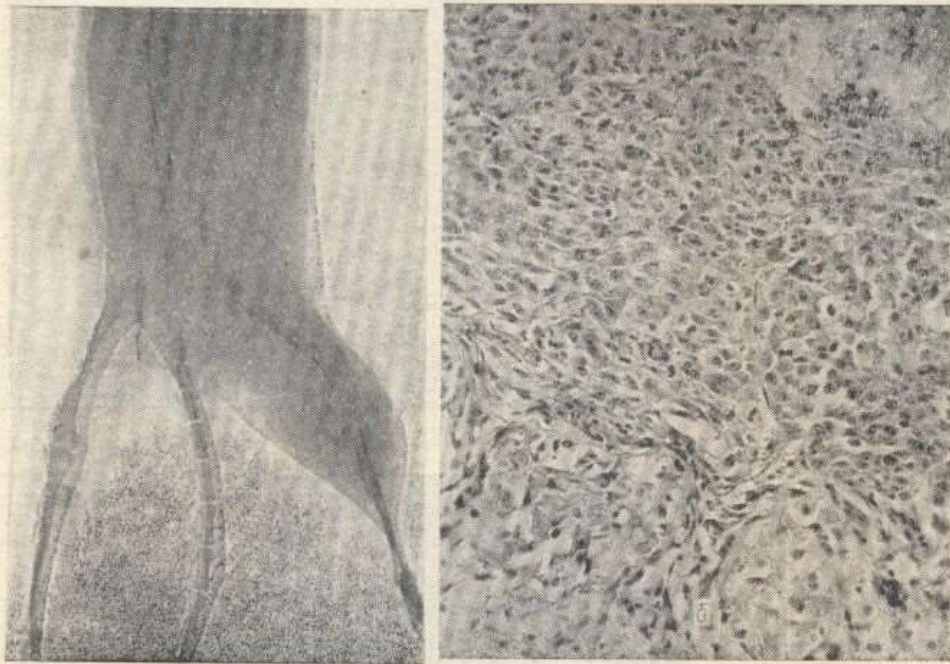


Рис. 2.

а — рентгенограма щура, у якого розвинулась остеогенна саркома після першого перещеплення; б — та сама пухлина — мікрофото. Виразений поліморфізм клітинних елементів. Серед пухлинних клітин видно утворення остеїдної речовини. Ок. 10, об. 20.

Пухлина, що розвинулась після першого перещеплення, була знову перещеплена 20 щурам вагою по 100 г. У двох щурів на місці введення наважки (права великогомілкова кістка) розвинулись кісткові саркоми. На 6—12-у добу вони прощупувались у вигляді невеликого еластичного утворення, спаяного з кісткою. Потім спостерігався швидкий ріст пухлини. На 38-у добу розміри пухлини, як і в раніше наведених випадках, були значні, досягаючи $5 \times 7 \times 4$ см. Консистенція пухлин залишалась еластичною. Шкіра над пухлинами стоншена і трохи синюшна.

При розрізі в тканинах виявлялась кров'яниста тканинна рідина. В центрі пухлини виявлялись вогнища розпаду. Кісткова тканина мала вигляд маси, що кришиться. Метастази в легенях були м'якої консистенції і досягали 1 см в діаметрі.

Рентгенограми, проведені на 30-у і 36-у доби, свідчать про швидкий ріст пухлини. Якщо на 30-у добу (рис. 3а) резорбція кістки пухлиною ще виражена незначно, то на 36-у добу вона визначається досить ясно. Привертає увагу реакція надкисниці, яка на великому протязі великогомілкової кістки потовщена, контури її розмиті. В усьому іншому рентгенологічна картина така сама, як і в попередньому випадку.

Гістологічне дослідження підтвердило діагноз остеогенної саркоми (рис. 3б). В порівнянні з вихідною пухлиною у пухлині, що розвинулась після другого перещеплення, відзначалась більша кількість фігур поділу,

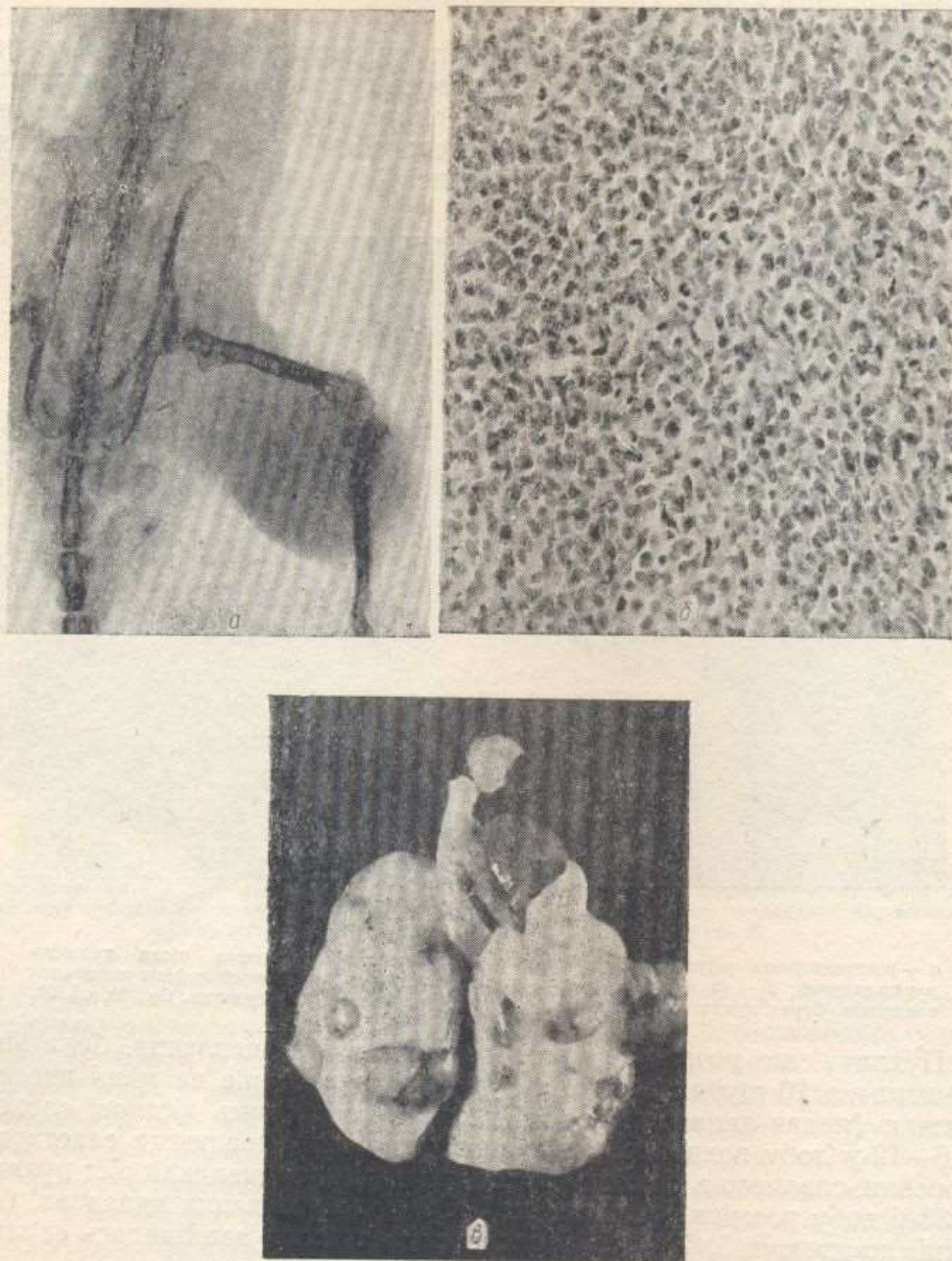


Рис. 3.

а — рентгенограма щура, у якого розвинулась остеогенна саркома після другого перещеплення; *б* — та сама пухлина; серед клітинних елементів пухлини є велика кількість фігур поділу. Ок. 10, об. 20; *в* — метастази пухлини в легенях того самого щура.

в деяких випадках з'являлись гігантські клітини. У обох щурів були виявлені метастази в легенях (рис. 3в). За своєю будовою метастази були тожні з вихідною пухлиною, з великою кількістю фігур поділу. Утворення остеогенної тканини майже не було.

Пухлина одного щура на 37-у добу була взята для чергового перещеплення, другий щур загинув на 45-у добу.

Третє перещеплення було зроблене на 20 щурах вагою по 100 г. Пухлинна наважка була виготовлена з пухлини, що розвинулась після другого щеплення.

На 6—8-у добу у 12 щурів на місці перещеплення в м'яких тканинах правої гомілки визначались обмежені ущільнені ділянки. Частина з них розсмокталась, частина виділилась через шкіру у вигляді гною. На 38-у добу тільки у 4 щурів визначались ущільнення у м'яких тканинах.

На проведених рентгенограмах ознак деструкції кістки, характерних для новоутворень, не відзначалось. У деяких щурів були зміни в кістці, характерні для остеомієлітичного процесу.

На розтині 4 щурів на 38-у добу ущільнені ділянки в м'язах являли собою обмежені щільною сполучнотканинною оболонкою ділянки некрозу, які мали вигляд білої густої маси.

Результати дослідів свідчать про те, що після введення радіоактивного стронцію у щурів розвиваються метастазуючі остеосаркоми, які можуть бути перещеплені.

Біологічні особливості цих пухлин зазнають змін при повторних перещепленнях. Так, при третьому перещепленні пухлина, яка раніше не прищеплювалась внутрім'язово, прищепилась саме в м'язах і не прищепилась у кістці. Після третього перещеплення з'являється тенденція до розсмоктання і секвестрації перещепленої пухлинної наважки.

При гістологічному дослідженні перещеплених пухлин поряд із збільшенням кількості фігур клітинного поділу з'являються гігантські клітини. Гістологічна будова пухлини змінюється: якщо при першому перещепленні клітинні елементи продукували багато остеїдної тканини, то при другому перещепленні остеїдна тканина продукувалась у меншій мірі.

На підставі спостережень за характером метастазування можна вважати, що інтенсивність росту пухлин поступово підвищується. Так, метастази, що розвинулись від вихідної пухлини (після введення Sr^{89}), до моменту загибелі тварин були одиничні і невеликих розмірів (2—3 мм), а метастази після першого і другого перещеплень були численні і значно більших розмірів (до 1 см). Про це свідчить і той факт, що після першого перещеплення ознаки виникнення новоутворень клінічно визначались на 28-у добу, а після другого і третього перещеплень — на 6—12-у добу.

Досліди свідчать про те, що в експерименті можна одержати модель метастазуючої остеогенної саркоми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hoffman F. L., Radium (mesothorium) necrosis. Journ. Amer. Med. Assoc., v. 85, Nr. 13, 1925.
2. Петров Н. Н. и др., Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах, М., 1951.
3. Brues A. M., Sacher G. A., Fingel M. F., Lisko H., Cancer Res., v. 9, Nr. 9, 1949, p. 545.
4. Черкацкий Л. П., Изменения в костях крыс после введения радиоактивного стронция: Вопросы онкологии, № 3, 1956.
5. Литвинов Н. Н., Динамика развития костных сарком, возникающих под влиянием радиоактивного вещества. Вопросы онкологии, № 3, 1956.
6. Anderson W. A. D., Fla gloria. E., Zander M. A. and Joseph Kuzma, Cancerogenic Effect of Ca^{45} and Sr^{89} on Bones of CF Mice, Archives of Pathology, v. 62, Nr. 4, 1956, p. 262.
7. Шабал Л. М., Опухоли, вызываемые физическими агентами (по материалам зарубежной периодической литературы), Соврем. проблемы онкологии, 2 (29), 1952, с. 3.
8. Evans R. D., Harris R. S., Buncer J. W. M., Amer. Journ. Roentgen., v. 52, Nr. 4, 1944, p. 353.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія біофізики.

О бластомогенном действии радиоактивного стронция

О. А. Хомутовский

Резюме

В настоящей работе изучалась возможность перевивания костных сарком, которые возникли через 150—180 суток у крыс после зведения им Sr^{89} в дозе 0,5 микрокюри на 1 г веса. Развившиеся саркомы оказалось возможным перевивать.

Перевивка дала положительные результаты у предварительно облученных (150 p) животных, которым взвесь опухолевых клеток вводили внутрикостно. Биологические особенности перевитых костных сарком меняются. Так, первая и вторая перевивка положительны при внутрикостном введении взвеси опухолевых клеток. После третьей перевивки опухоли развились только в мышцах и не привились в кости. При третьей перевивке введенная взвесь опухолевых клеток не дает роста опухоли, а рассасывается. Меняется и гистологическая структура перевиваемых опухолей. Увеличивается число фигур клеточного деления, появляются гигантские клетки. При первой перевивке клеточные элементы продуцировали много остеонной ткани, при второй остеонная ткань продуцировалась в меньшей степени. Повышается интенсивность роста перевиваемых опухолей, так называемые исходные опухоли (развивавшиеся после введения Sr^{89}) давали единичные небольших размеров метастазы в легкие. После первой и второй перевивок метастазы были множественные и достигали больших размеров. Клинически опухоли после первой прививки обнаруживались на 28-ые сутки, после второй и третьей — на 6—12-ые сутки.

Опыты свидетельствуют о том, что в эксперименте можно получить модель метастазирующей остеогенной саркомы, которая может быть перевита. Биологические особенности перевиваемых опухолей меняются.

On the Blastomogenic Action of Radioactive Strontium

O. A. Khomutovsky

Summary

The author studied the possibility of reinoculating osteal sarcoma appearing in rats on the 150—180th day after administering Sr^{89} in doses of 0,5 microcurie per gram of body weight. The reinoculation was positive in previously irradiated rats (150 r) into whom a suspension of tumour cells was introduced intraosteally.

The biological properties of the reinoculated tumours were found to be altered. Thus, after the first and second reinoculations, the tumour was engrafted on intraosteal injection of the suspension into the bone; after the third reinoculation with the same administration of the suspension, the tumour was engrafted only on the muscles, and in this case it had a tendency to resolve.

After each reinoculation a change occurs in the histological structure of the inoculated tumours (the number of figures of cell fission increases, giant cells appear, the production of osteoid tissue is reduced). The term of development of the reinoculated tumours is reduced. The ability to metastasize is raised in the reinoculated tumours in comparison with the initial tumour.